Nedeni Bilinmeyen Ateş: Tüberküloz ve HIV Koinfeksiyonu

Fever of Unknown Origin: Tuberculosis and HIV Coinfection

Uğur Kostakoğlu, Enes Dalmanoğlu, İlknur Esen Yıldız, Sevda Özdemir-Al, Fatma Yaşar, Ayşe Ertürk

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

Özet

Nedeni bilinmeyen ateş (NBA) etyolojisinde, infeksiyonlar ilk sırada yer alır. İnsan immün yetmezlik virusu (HIV) infeksiyonunun hem kendisi hem de fırsatçı infeksiyonlar NBA nedeni olabilir. Klinik semptom ve bulgular çoğu kez silik olduğu için tanı ve tedavide zorluklarla karşılaşılır. 40 yaşında erkek hasta, 1 aydan beri devam eden ateş, nefes darlığı, geceleri artan kuru öksürük ve kilo kaybı şikayetleriyle başvurdu. NBA tanısıyla hastaneye yatırılan hastaya tetkikler sonucunda HIV ve tüberküloz koinfeksiyonu tanısı konuldu. HIV RNA düzeyi 3 892 819 kopya/ml ve CD4 sayısı 97/mm^3 olan hastanın antiretroviral tedavisi güncel kılavuzların önerilerine uygun olarak 8 hafta ertelendi ve antitüberküloz tedaviye başlandı. Bu hastanın da gösterdiği gibi tüberküloz tanısı alan hastalarda HIV-pozitiflik durumu mutlaka ortaya konmalıdır. Ayrıca, tüberküloz koinfeksiyonu olan HIV ile infekte hastalar tedavi edilirken, hem ilaç-ilaç etkileşimleri açısından, hem de immün rekonstitüsyon inflamatuar sendromu gelişmesi açısından dikkatli olunmalıdır.
Klimik Dergisi 2019; 32(2): 213-6.

Anahtar Sözcükler: HIV, immün rekonstitüsyon inflamatuar sendromu, nedeni bilinmeyen ateş, tüberküloz.

Abstract

Infections are the most common causes of fever of unknown origin (FUO). Both human immunodeficiency virus (HIV) itself and its concomitant opportunistic infections cause FUO. Clinically, the symptoms and findings are often elusive and difficulties are encountered in diagnosis and treatment. A 40-year-old male was admitted to our outpatient clinic with fever, shortness of breath, dry cough increasing at night and weight loss. The patient was hospitalized with FUO and was diagnosed as HIV and tuberculosis coinfection. The HIV RNA level of the patient was 3 892 819 copy/mL and the CD4 count was 97/mm^3. Antitetroviral therapy was postponed for 8 weeks in the light of current guidelines and antituberculosis treatment was started. As this patient showed that HIV status of patients with tuberculosis should be established. Furthermore, both the drug-drug interactions and development of immune reconstitution inflammatory syndrome should be considered in the treatment of HIV-infected patients with tuberculosis coinfection.
Klimik Dergisi 2019; 32(2): 213-6.

Key Words: Fever of unknown origin, HIV, immune reconstitution inflammatory syndrome, tuberculosis.

Giriş

Nedeni bilinmeyen ateş (NBA) etyolojisinde infeksiyonlar birinci sırada yer alır. Ülkemizde NBA olgu serileri incelendiğinde en sık görülen infeksiyonlar arasında tüberküloz (TB) yer almaktadır. TB'nin insan immün yetmezlik virusu (HIV) infeksiyonu gibi immünosüprese bir durumla birlikteliği tanıda zorluklara yol açmaktadır. Ayrıca HIV infeksiyonunun kendisi ya da eşlik eden fırsatçı infeksiyonları, NBA nedeni olarak ortaya çıkabilir. Bu durum, HIV'le ilişkili NBA olarak adlandırılmaktadır. TB, sık rastlanan fırsatçı infeksiyonlardan biri olarak çoğu kez HIV infeksiyonunun seyrinin hızlanmasına da neden olur (1). HIV ve TB ile koinfekte hastalarda, tedavi şeması özellik gösterir. Antiretroviral tedavi (ART)'ye ve anti-TB tedaviye başlarken güncel kılavuzların önerilerine uymak gerekir. Çok sayıda ilaç kullanımı nedeniyle tedaviye uyumsuzluk, ilaç etkileşimleri ve toksisiteleri gibi sorunlar söz konusudur. HIV ve TB koinfeksiyonunun tedavisi sırasındaki istenmeyen bir durum da immün sistemin restorasyonu ve vücudun TB basiline karşı aşırı

ORCID iDs of the authors: U.K. 0000-0002-4589-0962; E.D. 0000-0003-4425-5649; İ.E.Y. 0000-0003-2987-0483; S.Ö.A.0000-000328453397; F.Y. 0000-0003-3729-3719; A.E. 0000-0002-2222-5580

Cite this article as: Kostakoğlu U, Dalmanoğlu E, Yıldız İE, Özdemir-Al S, Yaşar F, ErtürkA. [Fever of unknown origin: tuberculosis and HIV coinfection]. *Klimik Derg.* 2019; 32(2): 213-6. Turkish.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:
Uğur Kostakoğlu, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Rize, Türkiye
E-posta/E-mail: ugurkostakoglu@yahoo.com

(Geliş / Received: 19 Aralık / December2018; Kabul / Accepted: 28 Mayıs / May 2019)
DOI: 10.5152/kd.2019.47

immün yanıtının ortaya çıkmasıdır. Son yıllarda TB-immün rekonstitüsyon inflamatuar sendromu (IRIS) klinik tablosunun görülme sıklığı, dolayısıyla morbidite ve mortalite riski artma eğilimindedir (2,3). Bu bildiride, NBA tanısıyla takip ettiğimiz bir olgudaki HIV-tüberküloz koinfeksiyonu, tanı süreci, ART ve anti-TB tedavi yönetimi irdelenecektir.

Olgu

40 yaşında erkek hasta, yaklaşık 1 aydır olan ateş, terleme ve göğüs ağrısı şikayetlerine nefes darlığı, geceleri artan kuru öksürük ve kilo kaybı eklenmesi üzerine polikliniğimize başvurdu. Hikayesinden aynı şikayetlerle bir başka merkeze başvurduğu ve bir hafta sefuroksim aksetil 2×250 mg/gün PO aldığı öğrenildi. Fizik muayenesinde genel durumu orta, şuuru açık, oryante ve koopereydi. Ateşi 38.2°C, kan basıncı 90/60 mmHg, nabzı 116/dakika ve solunum sayısı 20/dakika idi. Hasta kaşektik görünümdeydi; saç ve kaşlarında dökülme vardı (Resim 1) ve ellerinde vitiligoyla uyumlu beyaz plaklar vardı (Resim 2). Her iki servikal zincirde en büyüğü solda 15×20 mm olan birkaç adet ağrılı, yumuşak kıvamda ve hareketli lenfadenopati (LAP) saptandı. Rektal muayenede eksternal hemoroidleri vardı. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Özgeçmişinde 20 yıl önce 9 ay süreyle tedavi edilmiş bir vertebra tüberkülozu öyküsü vardı. Laboratuvar değerlerinden beyaz küre sayısı 14 160/µl, C-reaktif protein 15.59 mg/dl, eritrosit sedimantasyon hızı 71 mm/saat olarak saptandı. Kan glukozu 86 mg/dl, kreatinin 0.4 mg/dl, alanin aminotransferaz 32 İÜ/lt ve aspartat aminotransferaz 22 İÜ/lt olarak saptandı. Hastanın akciğer grafisinde bilateral hiler LAP (Resim 3); toraks bilgisayarlı tomografisinde nodüler buzlu cam görünümü vardı (Resim 4). Hasta, bir aydır 38.3°C'yi geçen ateşinin olması ve poliklinik takiplerine rağmen tanı konulamaması nedeniyle NBA olarak değerlendirildi. HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgG, anti-HAV IgG ve anti-HCV testleri negatifti. Anti-HIV testi pozitif bulundu. Hasta risk faktörleri ve riskli davranış açısından tekrar sorgulandığında olası bir bulaşma yolu saptanamadı. Hastaya ait ''Western blot'' doğrulama testi pozitif olarak bildirildi. Sifilis tanısı için yapılan "Venereal Disease Research Laboratory" (VDRL) ve *Treponema pallidum* hemaglütinasyon testi (TPHA) negatifti. *Mycobacterium avium* kompleksi (MAC) ve *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PJP) tedavisi için ampirik olarak sırasıyla klaritromisin 2×500 mg/gün PO ve 20 mg/kg/gün PO trimetoprim dozu içeren trimetoprim-sülfametoksazol başlandı. PJP, TB ve akciğerin interstisyel hastalıkları yönünden tanısal amaçlı olarak yapılan bronkoalveolar lavajda aside dirençli basil (ARB) 3+ olarak saptandı. Giemsa ve Gram boyamasında ise mikroorganizma görülmedi. Tüberkülin deri testinin negatif bulunması "yalancı negatiflik" olarak yorumlandı. Hasta nüks akciğer TB olarak değerlendirildi. Anti-TB tedavinin iki ay izoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol ve streptomisin; bir ay izoniazid, rifampisin, ve etambutol şeklinde; sonraki beş ay ise izoniazid ve rifampisin olarak verilmesi planlandı. Hastanın HIV RNA düzeyi 3 892 819 kopya/ml, CD4 sayısı 97/mm^3, CD8 sayısı 290/mm^3olarak saptandı. ART planlanırken, gerek antiretroviral ilaçlar ve anti-TB ilaçlar arasındaki etkileşimler ve toksisite, gerekse TB ile ilişkili olabilecek IRIS riski değerlendirildi. Anti-TB tedavinin 8. haf-



Resim 1. Hastanın kaşektik görünümü ve temporal saç dökülmesi.



Resim 2. Hastanın ellerindeki vitiligo görünümü.



Resim 3. Hastanın akciğer grafisinde bilateral hiler lenfadenopati.



Resim 4. Hastanın akciğer bilgisayarlı tomografisinde nodüler infiltratlar.

tasından sonra hastaya tenofovir disoproksil fumarat (TDF) 300 mg/gün + emtrisitabin (FTC) 200 mg/gün ve dolutegravir (DTG) 2×50 mg/gün başlandı. Tedavinin 6. ayında HIV RNA negatifleşti; CD4 594/mm^3 ve CD8 828/mm^3 olarak saptandı. Anti-TB tedavi 8. ayında sonlandırıldı. Hastanın takiplerinde IRIS gelişmedi.

İrdeleme

NBA, en az üç hafta 38.3°C'nin üzerinde ateş olması, bir hafta hastanede yatarak tanı konulamaması olarak bilinir. HIV infeksiyonunun hem kendisi hem de eşlik eden fırsatçı infeksiyonları NBA'ya neden olur. Bu nedenle HIV ile ilişkili NBA, kanıtlanmış HIV infeksiyonu varlığı, 38.3°C'den yüksek ateş ve poliklinik hastaları için en az 4 hafta, yatan hastalar için en az 3 gün araştırılmasına rağmen teşhis konulamaması olarak tanımlanmıştır. Dünyada tanı konulamayan NBA olguları, tıpta kullanılan tanısal ve radyolojik yöntemlerdeki gelişmelere paralel olarak, yıllar içinde %75'ten %10'ların altına düşmüşken, son yıllarda tekrar artış göstermiştir. Ülkemizde ise tanı konulamayan NBA %4'lerden %15'lere çıkmıştır. Bunun nedenleri arasında antibiyotiklerin sık kullanılması, agresif immünosüpresiflerin kullanılması, yoğun bakım ünitelerinde yatış süresinin uzaması, dirençli mikroorganizmaların çoğalması, HIV ve kanserler gibi bağışıklığın baskılandığı durumların artması olarak belirtilmiştir (4).

NBA serilerinde en sık neden infeksiyonlar olup özellikle de tüberküloz ilk sırada yer almaktadır. Sipahi ve arkadaşları (5)'nın yaptıkları çalışmada infeksiyon hastalığı olan 403 olgudan %36'sını TB, %12'sini bruselloz, %9'unu infektif endokardit oluşturmuştur. Tanısı geç konulan TB olguları incelendiğinde genellikle ekstrapulmoner ya da miliyer TB ön plana çıkmaktadır. Ayrıca altta yatan başka bir pulmoner hastalık ya da HIV infeksiyonu gibi immünosüpresyona neden olan bir durum söz konusudur (4).

HIV-pozitif hastalarda immünosüpresyon en belirgin özelliktir. HIV-pozitif hastalarda 79 NBA epizodunun değerlendirildiği bir çalışmada %79'unun infeksiyon, %8'inin malignite kaynaklı olduğu ve %9'una tanı konulamadığı bildirilmiştir (6). İnfeksiyonların yarısının mikobakteri, bunların da 1/3ıünün MAC olduğu bildirilmiştir. HIV-pozitif olgularda TB sıklıkla sinsi seyirlidir ve olguların %15-30'unda akciğer grafisi normaldir (4,7,8). Tüberkülin deri testi ve balgamda ARB olguların çoğunda negatiftir. Tanı koymak için genellikle etkilenen dokudan (lenf gangliyonu, kemik iliği, karaciğer vb.) biyopsi gibi invazif işlemler ve polimeraz zincir reaksiyonu gibi moleküler yöntemler uygulamak gerekir (4). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2018 TB raporuna göre TB ve HIV koinfeksiyonu olan 464 633 vaka olduğu (aynı yıldaki 920 000 yeni vakanın %51'i) ve bunların %84'ünün ART aldığı bildirilmektedir (9). Türkiye verilerine göre 2014-2018 yılları arasında HIV ile infekte 12 378 vaka, her yıl 2500 yeni vaka ve HIV ile ilişkili 98 ölüm bildirilmiştir (10). Kocagül-Çelikbaş ve arkadaşları (11) 72 HIV/AIDS hastasının 8 (%11)'inde, Taşdelen-Fışgın ve arkadaşları (12), 27 HIV/AIDS hastasının 6 (%22.2)'sında ve Kurtaran ve arkadaşları (13), 262 HIV/AIDS hastanın 15 (%5.7)'inde TB saptamışlardır. Olgumuzda, akciğer grafisinde miliyer tutulum yoktu; tüberkülin deri testi negatifti ve balgam çıkarmıyordu. Yapılan araştırmalar sonunda TB ve HIV koinfeksiyonu tanısı konuldu.

HIV, *Mycobacterium tuberculosis* infeksiyonuna yatkınlığa ve aktif hastalığa ilerlemeye sebep olduğu bilinen en güçlü risk faktörüdür (14). HIV infeksiyonunun ana özelliği olan CD4 T hücrelerinin tükenmesi,hem latent TB'nin reaktivasyon riskinin artmasına hem de yeni *M. tuberculosis* infeksiyonuna yatkınlığa önemli bir katkı sağlamaktadır. Nüks TB, aynı *M. tuberculosis* suşuna bağlı olarak veya yeni bir suşla ekzojen infeksiyon sonucunda ortaya çıkabilir (15). Bizim olgumuzda tedavi edilmiş bir TB öyküsü olduğundan, HIV ile beraber TB reaktivasyonu olabileceği düşünüldü.

HIV ve TB ile koinfekte hastalarda, tedavi şeması özellik arz etmektedir. Erken başlanılan ART, HIV ile ilişkili morbidite ve mortalitede azalma, balgamda basil negatifliğinin daha çabuk sağlanmasının yanında çok sayıda ilaç ve tedaviye uyum sorunu, ilaç etkileşimleri, ilaç toksisitelerinin örtüşmesi ve IRIS'e bağlı morbidite ve mortalitede artış gibi sorunları beraberinde getirmektedir. TB tedavisinde yer alan rifampisin ve rifabutinin, ART rejimleriyle etkileşime girebileceği unutulmamalıdır. Rifampisin, CYP450 sisteminin kuvvetli bir indükleyicisi olduğundan, proteaz inhibitörü (PI) ve non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörü (NNRTI) ilaçların seviyesinde azalma meydana gelebilir. Rifabutinin ilaç düzeyini efavirenz azalttığından, beraber kullanılacaksa rifabutin doz artırımı yönünden mutlaka değerlendirilmelidir. Rifampisin ve rifabutin,

tüm nükleozid revers transkriptaz inhibitörü (NRTI) ilaçlarla etkileşimde bulunmasa da, rifampisinle birlikte tenofovir alafenamid (TAF)'in ve tüm PI'lerin kullanımı önerilmemektedir. Önerilen rejimler, TDF/FTC + raltegravir (RAL) ya da DTG veya TDF/FTC + efavirenz (EFV)'dir. Rifabutin temin edilemediği için hastamıza rifampisin içeren anti-TB rejimi başlandı.

Olgumuzun CD4 sayısı 97/mm^3 olduğundan ART, anti-TB tedavinin 8. haftasında başlandı. HIV-TB koinfeksiyonun tedavisi sırasında IRIS görülebilir. IRIS, uygun tedavi rejimine rağmen klinik seyirde kötüleşme ve farklı klinik formlarda fırsatçı infeksiyonların görülmesi olarak tanımlansa da HIV-negatif hastalarda da bildirilmeye başlanmasıyla bu tanım genişlemiştir (2,3). Paradoksal yanıtın, dünyada HIV-negatif TB tedavisi alan hastalarda görülme oranı %10-15 düzeyinde iken ülkemizde %2.4 oranında saptanmış olup bu birlikteliğe ilişkin olgu sunumları bulunmaktadır (16-19). HIV-pozitif olanlarda paradoksal TB-IRIS'in görülme sıklığı %48-54 ve atfedilen mortalite ise %18 olarak bildirilmektedir (2). Olgumuza güncel kılavuzlar eşliğinde önce anti-TB tedavi ve sonra ART başlandı. IRIS tanı kriterlerine göre takibini yaptığımız olgumuzda TB-IRIS görülmedi.

Sonuç olarak, ülkemizde NBA'nın en sık nedeninin infeksiyonlar ve özellikle de TB olduğu akılda tutulmalıdır. TB tanısı alan hastalarda anti-HIV testi yapılmalıdır. HIV-pozitif hastalarda da TB mutlaka ekarte edilmelidir. Ayrıca HIV ve TB koinfeksiyonu durumlarında kliniğin sinsi seyirli, semptom ve bulguların silik olacağı unutulmamalıdır. Bu hastalarda biyopsi gibi invazif girişimler ve PCR gibi moleküler yöntemler tanı koymada öncelikle düşünülmelidir. Ayrıca HIV ve TB koinfeksiyonunun tedavisi yapılırken ilaç-ilaç etkileşimi ve özellikle TB-IRIS açısından yakın takip gerektiği unutulmamalıdır.

Çıkar Çatışması
Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Sax PE. The natural history and clinical features of HIV infection in adults and adolescents [İnternet]. Waltham, MA: UpToDate Inc. [erişim 30 Ekim 2018]. https://www.uptodate.com/contents/the-natural-history-and-clinical-features-of-hiv-infection-in-adults-and-adolescents.
2. Namale PE, Abdullahi LH, Fine S, Kamkuemah M, Wilkinson RJ, Meintjes G. Paradoxical TB-IRIS in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis. *Future Microbiol*. 2015; 10(6): 1077-99. [CrossRef]
3. Kazak E, Akalın H, Gürcüoğlu E, *et al*. Bir postpartum tüberküloz olgusu ışığında immün rekonstitüsyon inflamatuar sendromu. *Klimik Derg*. 2006; 19(2): 79-81.
4. Küçükardalı Y, Öztürk MA, Sönmezoğlu M. Nedeni bilinmeyen ateş. *İç Hastalıkları Dergisi.* 2011; 18(1): 1-11.
5. Sipahi OR, Senol S, Arsu G, *et al*. Pooled analysis of 857 published adult fever of unknown origin cases in Turkey between 1990-2006. *Med Sci Monit*. 2007; 13(7): CR318-22.
6. Miller RF, Hingorami AD, Foley NM. Pyrexia of undetermined origin in patients with human immunodeficiency virus infection and AIDS. *Int J STD AIDS.* 1996; 7(3): 170-5. [CrossRef]
7. Foley NM, Miller RF. Tuberculosis and AIDS: is the white plague up and coming? *J Infect.* 1993; 26(1): 39-43. [CrossRef]
8. Greenberg SD, Frager D, Suster B, Walker S, Stavropoulos C, Rothpearl A. Active pulmonary tuberculosis in patients with AIDS: spectrum of radiographic findings (including a normal appearance). *Radiology*. 1994; 193(1): 115-9. [CrossRef]
9. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2018 [Internet]. Geneva: WHO [erişim 19 Ocak 2019]. https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
10. Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı. HIV-AIDS İstatistik [İnternet]. Ankara: Sağlık Bakanlığı [erişim 19 Ocak 2019]. https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/862-hiv-aids/1135-h%C4%B1v-aids-istatislik.html
11. Çelikbaş AK, Eren Ş, Esener H, Baykam N, Ergönül Ö, Dokuzoğuz B. HIV infeksiyonu ve tüberküloz [Özet]. *In: 6. Türkiye AIDS Kongresi* (2-4 Aralık 2003, İstanbul) *Kitabı*. İstanbul: AIDS Savaşım Derneği, 2003: 146.
12. Taşdelen-Fışgın N, Tanyel E, Sarıkaya-Genç H, Tülek N. HIV/AIDS olgularının değerlendirilmesi *Klimik Derg*.2009; 22(1): 18-20.
13. Kurtaran B, Nazik S, Ulu A, İnal As, Kömür S, Kuşçu F, Aksu Hsz, Taşova Y. HIV enfeksiyonu ve tüberküloz birlikteliğinin değerlendirilmesi. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob.* 2015; 4: 4.
14. Dheda K, Barry CE 3rd, Maartens G. Tuberculosis. *Lancet.* 2016; 387(10024): 1211-26. [CrossRef]
15. Marx FM, Dunbar R, Enarson DA, *et al*. The temporal dynamics of relapse and reinfection tuberculosis after successful treatment: a retrospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 2014; 58(12): 1676-83. [CrossRef]
16. Gönlügür U, Koşar Ş, Mirici A. Uygun antitüberküloz tedaviye rağmen paradoks radyolojik progresyon. *Mikrobiyol Bül.* 2012; 46(2): 299-303.
17. Yalçınsoy M, Baran A, Bilgin S, Afşar BB, Çelenk O, Esen Akkaya M. Tüberküloz tedavisi sırasında lenf bezi büyümesi veya yeni lenf bezi oluşması: paradoksal yanıt? *Mikrobiyol Bül.* 2013; 47(2): 385-7. [CrossRef]
18. Yardımcı AC, Karaağaç L, Karakoç M. Tüberküloz lenfadenopatili immunkompetan olguda gelişen paradoksal yanıt [Özet]. *In:* Tekin S, ed. *Klimik 2016 Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği 30. Yıl Kurultayı* (9-12 Mart 2016, Antalya) *Özet Kitabı*. İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2016: 452.
19. Köksal E, Günal Ö, Atilla A, Kılıç SS. HIV/AIDS+ tüberküloz koenfeksiyonu; bir olgu sunumu. [Özet]. *In:* Tekin S, ed. *Klimik 2016 Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği 30. Yıl Kurultayı* (9-12 Mart 2016, Antalya) *Özet Kitabı*. İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2016: 434-5.